



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
ESTRATEGIAS DE VECTORIZACIÓN DE
FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA PIEL.
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Autor: M^a DEL PILAR MARÍN LEBRÓN

D.N.I.: 11861266-M

Tutor: MANUEL CÓRDOBA DÍAZ

Convocatoria: JUNIO, 2015

RESUMEN

La piel es un órgano con permeabilidad selectiva a sustancias químicas que pueden alcanzar los capilares sanguíneos de la dermis a través de diferentes rutas, principalmente la intercelular; y dependiendo de factores biológicos, fisicoquímicos y farmacológicos. Para ello, existen diversas formas farmacéuticas de administración de principios activos por vía percutánea. Esta revisión bibliográfica se centra en los recientes avances que mejoran la absorción transdérmica en los últimos cinco años, correspondientes a mis estudios de Grado en Farmacia; mostrando que los más empleados son: parches transdérmicos; microemulsiones, microgeles y cremas; encapsulación de fármacos; microagujas; iontoforesis; diferentes métodos físicos... Para la localización selectiva de diversos fármacos, como pueden ser: rotigotina, ibuprofeno, buprenorfina, fentanilo, lidocaína, testosterona, nicotina, oxibutina y rivastigmina, entre otros. Por lo que en este trabajo se muestra la evolución de estas estrategias de vectorización de fármacos a través de la piel, que maximizan los efectos terapéuticos de esta, cada vez más empleada, vía de administración transdérmica.

INTRODUCCIÓN

1.- Descripción anatomo-fisiológica de la piel

La piel es un órgano con permeabilidad selectiva a sustancias químicas que pueden ser absorbidas por esta vía hasta alcanzar la circulación sistémica (Allevato, 2007). Debido a su composición, se encarga de mantener la homeostasia de los fluidos corporales, regular la temperatura corporal, proteger al individuo de agresiones externas, establecer las relaciones sensoriales y por supuesto, mantener la forma del cuerpo (Calatayud, 2013).

Existen varias estructuras que actúan como barrera para la penetración de principios activos:

- Capa epicutánea. Manto ácido hidrolipídico (Calatayud, 2013).
- Epidermis. Capa epitelial estratificada y avascular de la que surgen los folículos pilosebáceos, las glándulas sudoríparas y las uñas. Presenta un espesor aproximado de 100 µm. Y está constituida por varias sub-capas: la capa basal o germinativa (hidrófila), que es un tapiz continuo de células que residen a lo largo de la lámina basal (frontera entre epidermis y dermis); la capa espinosa, que está situada directamente sobre la capa basal (Kenneth, 2006); la capa granulosa; y el estrato córneo. Este estrato córneo se considera la barrera más importante para la penetración cutánea de xenobióticos, ya que está constituido por 10-15 capas de células queratinizadas denominadas corneocitos. Estas células a su vez forman un delgado y resistente estrato (de entre 10 y 20 µm, según la zona del cuerpo) con función protectora frente al ataque de agentes externos.

Un reciente estudio establece, además, que es la primera línea de defensa antioxidante (Schäfer *et al.* 2011). Los lípidos de la matriz intercelular del estrato córneo son principalmente: ceramidas, colesterol, ácidos grasos, ésteres de colesterol, sulfato de colesterol y otros.

- Dermis. Es un tejido sensible e irrigado. A nivel de los capilares sanguíneos de la dermis, los fármacos pasan a la circulación sistémica, aunque para ello, es necesario que hayan atravesado el estrato córneo y la epidermis viva. Los tipos celulares más importantes de la dermis son: fibroblastos, macrófagos y mastocitos, linfocitos y células plasmáticas. Se estructura en dos capas principales: capa papilar (más externa), que contiene numerosas terminaciones nerviosas, receptores sensoriales y vasos linfáticos; y la capa reticular (en contacto con la hipodermis, y más gruesa que la papilar), cuyas células sintetizan, como producto mayoritario, haces de colágeno. Por lo tanto, la dermis es un componente sustancial de nuestro cuerpo, ya que no sólo es el sostén de la epidermis, la que le proporciona nutrientes y sistemas de soporte e inmunológico, todo ello a través de la fina capa papilar adyacente a la epidermis, sino que además juega un papel importante en la regulación de la temperatura, presión y dolor de nuestro organismo (Roberts, 1978).
- Hipodermis o tejido subcutáneo. Sus células adiposas constituyen una reserva de energía y aislamiento térmico, además de dotar a la piel de su elasticidad y movimiento (Calatayud, 2013).

La piel también está atravesada por dos tipos de estructuras denominadas anexos:

- Sistema pilosebáceo. Conjunto de folículos pilosos y glándulas sebáceas (que son más permeables que los corneocitos). Estas glándulas sebáceas aparecen normalmente como estructuras independientes y constituyen una vía alternativa de penetración de xenobióticos. (Allevato, 2007).
- Glándulas sudoríparas. Son las que vierten una secreción, denominada sudor. Se trata de estructuras independientes que nacen en la hipodermis y se continúan en forma de conducto rectilíneo o espiral hasta la superficie de la piel (Calatayud, 2013).

2.- Reseña histórica

La aplicación de medicamentos a través de la piel mediante emplastos, ungüentos y linimentos se conoce desde la Grecia antigua, y fue Galeno quien desarrolló las formulaciones de crema fría (agua, cera de abejas, aceite de oliva) como vehículo para tratamientos tópicos.

Pero fue desde la aprobación del primer parche transdérmico (TransdermScop®), que contenía Escopolamina, en 1979, cuando los sistemas de liberación de fármacos a través de la piel fueron mejorando cada vez más; ya que los métodos tradicionales basados en la difusión pasiva a través de piel de moléculas farmacológicas son incapaces de liberar macromoléculas, como: proteínas, DNA, vacuna... Debido, principalmente, a las propiedades barrera del estrato córneo (Parhi, 2015).

3.- Absorción percutánea

El principio activo contenido en una determinada formulación tiene que difundir hasta la superficie cutánea. Esta etapa viene condicionada por las características del principio activo y del sistema de dosificación. El principal obstáculo que se encuentra el fármaco para penetrar a través de la piel son las propiedades de barrera del estrato córneo. Según varios autores, esto está originado, en parte, por la geometría de la estructura interna de los corneocitos y en parte por la resistencia a la difusión de la estructura lipídica extracelular (Lee *et al.* 1997). La penetración de un principio activo hasta la circulación o los tejidos circundantes involucra múltiples procesos: disolución y liberación dentro y desde la formulación; partición dentro del estrato córneo; difusión a través del estrato córneo; partición desde el estrato córneo hacia la fase acuosa de la epidermis; difusión a través de la dermis; y acceso a la circulación sistémica y/o tejidos circundantes (Villarino *et al.* 2006).

Cuando se administra una sustancia a través de la piel, puede alcanzar los capilares sanguíneos de la dermis a través de diferentes rutas: intercelular (la más común), transcelular, transfolicular, vía glándula sebácea, vía glándula sudorípara y mixta (Villarino *et al.* 2006).

- Vía transepidérmica. A través de espacios intercelulares; o bien a través de los queratinocitos, vía intracelular (Ariza, 2004).
- Vía transapendicular. A través de las glándulas sudoríparas y los folículos pilosebáceos. Debido a la escasa superficie de los folículos y la relativa escasez de glándulas sudoríparas, la aportación de esta vía es casi despreciable.

En cualquier superficie cutánea la penetración cumple la **ley de Fick** que establece que el flujo es inversamente proporcional al espesor según la siguiente expresión (Ariza, 2004):

$$\frac{D \cdot K}{h} \cdot A \cdot (C_d - C_r) \quad \text{Flujo} = \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2 \cdot \text{seg}}$$

D: difusividad del principio activo en la piel; K: coeficiente de reparto (vehículo/piel); h: grosor de la piel; A: superficie de absorción; C: concentraciones en el vehículo y la piel.

Las unidades de flujo, se expresan por unidad de área de la piel. Esto significa que la cantidad de fármaco liberado a través de la piel por unidad de tiempo es dependiente del área que cubre el sistema para la liberación transdérmica. En un sistema ideal debe haber una relación lineal entre la velocidad de difusión y la concentración del penetrante.

De forma general, la capacidad de los xenobióticos de difundir a través de las membranas biológicas depende de factores biológicos, como: edad, raza, zona de aplicación, hidratación, flujo sanguíneo, etc. (Calatayud, 2013); factores fisicoquímicos, como: coeficiente de reparto vehículo-piel, concentración, peso molecular o lipofilia de la molécula. Y en general, se considera que fármacos de masa molecular inferior a 500 Da y un coeficiente de reparto octanol:agua de Log P

comprendido entre -1 y 4, difunden con facilidad. El grado de ionización juega también un importante papel en este sentido, al condicionar las características de hidrosolubilidad de moléculas ionizables en función del pKa y el pH. Existen además una serie de condicionantes farmacológicos, como: la elevada potencia farmacológica (dosis < 50 mg/día; 5-20 es apropiado) (Fernández, 2008).

4.- Formas farmacéuticas de administración por vía percutánea

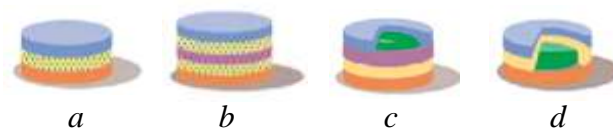
Las formas farmacéuticas más importantes desarrolladas son las siguientes (Irache, J. M.):

- Preparaciones semisólidas: pomadas, cremas, geles, pastas, cataplasmas, apósitos adhesivos medicamentosos.
- Preparaciones líquidas: champús, lociones, linimentos, leches dérmicas, soluciones.
- Preparaciones sólidas: barras, polvos para aplicación cutánea.
- Formas adhesivas cutáneas: apósitos adhesivos, tiritas medicamentosas, sellos... Destacan en este apartado los parches transdérmicos. Conocidos por sus iniciales en inglés (TTS), los parches transdérmicos son preparaciones flexibles de tamaño variable, que contienen uno o más principios activos. Están destinados a ser aplicados sobre la piel intacta para liberar y difundir el principio activo en la circulación general después de atravesar la barrera cutánea. Siempre se busca, como lugar de aplicación, la zona más permeable al medicamento y la más resistente. Se define además, mediante la cantidad de principio activo liberado por cm² en 24 horas.

Existen diversos parches especiales (Fernández, 2008), como son: parches para el tratamiento de desórdenes especiales; hidrocoloidales; para iontoforesis; "inyectables" sin agujas (Saizen® [somatropina (rDNA) para inyección], es equivalente a la hormona del crecimiento, y libera la dosis del fármaco en menos de 1 segundo); otros TTS (térmicos; con nutrientes, como: tirosina o glutatión; para el cuidado de la piel; para la pérdida de peso; antimosquitos).

A continuación se muestran distintos tipos, según (Fernández, 2008; Alexander, 2012):

- a.- Una capa (Single-layer Drug-in-Adhesive): fármaco en el adhesivo de contacto con la piel.
- b.- Varias capas (Multi-layer Drug-in-Adhesive)
- c.- Reservorio (Reservoir)
- d.- Matricial (Matrix)



- Liberación asistida - Sistemas transdérmicos terapéuticos (TTS) activos:
 - Sistemas transdérmicos terapéuticos asistidos eléctricamente: Iontoforesis, electroporación.
 - Sistemas transdérmicos terapéuticos asistidos mecánicamente:
 - Microagujas/punción/perforación (Líquido: Ped-O-Jet®, Dermajet®, Preci-jet®, Injex™, Intraject®, otros. Polvo: PMED™, otros.)
 - Otros: ultrasonidos, magnetoforesis, radiofrecuencia, ondas láser y fotomecánicas, temperatura.

Ventajas de la administración de fármacos por vía transdérmica

La administración transdérmica presenta ventajas con respecto a otras vías convencionales de administración (Ariza, 2004; Ganem, 2011; Calatayud, 2013): gran área superficial; fácilmente accesible; no invasiva o mínimamente invasiva; capacidad de lograr una liberación sostenida y/o controlada, obteniendo niveles terapéuticos constantes de fármacos en sangre durante tiempos prolongados; evita degradación en tracto gastrointestinal por acción química o enzimática y el efecto de primer paso hepático; para situaciones en las que la absorción gastrointestinal puede ser errática o incompleta; eliminación de restricciones dietarias asociadas a la vía oral; carencia de efecto irritante local sobre el tubo digestivo; escapa de los riesgos e inconvenientes que presenta la administración parenteral; permite reducir la frecuencia de administración y las dosis de principio activo; útil para fármacos con tiempos de vida media corta (6-8 horas); posibilidad de autoadministración por su uso sencillo e indoloro; buena aceptación por parte del paciente, y por lo tanto, mayor adherencia al tratamiento.

Inconvenientes de la administración transdérmica de fármacos

No obstante, también existen una serie de inconvenientes (Ariza, 2004; Allevato, 2007; Fernández, 2008; Calatayud, 2013): función barrera que supone la piel a la penetración de agentes externos; limitada a sustancias farmacológicamente potentes; ciertos sistemas de administración transdérmica no pueden adherirse a todo tipo de pieles; los flujos transdérmicos son relativamente pequeños aunque su valor pueda variar con las propiedades físico-químicas del principio activo, por lo que no es válida en situaciones donde se desee obtener un efecto inmediato (alternativa: *promotores de la absorción*); no es posible administrar fármacos que sean potencialmente irritantes (alternativa: *polímeros más compatibles*); existe la posibilidad de que se produzcan procesos metabólicos o biotransformación debido a la existencia de enzimas endógenas de la piel; no resulta un sistema de administración económico.

Métodos para incrementar la absorción transdérmica de fármacos

El número de fármacos capaces de atravesar por sí mismos el estrato córneo en cantidad suficiente para acceder a la circulación sanguínea y producir una respuesta terapéutica es reducido. Por eso se utilizan, según diversos autores (MR Prausnitz, 2012; Calatayud, 2013), varias estrategias:

1.- Promotores químicos:

- Profármacos: derivados inactivos, de alta lipofilia, que sufren una biotransformación que origina la molécula terapéuticamente activa.

- Nanotransportadores: Liposomas, nanopartículas, nano- y microemulsiones. Promueven el paso de los activos y en algunos casos crean depósitos (nanopartículas en folículo piloso). Se pueden combinar con otras técnicas.
- Sustancias químicas de diversa naturaleza que alteran la barrera de la piel. Presentan una serie de características, como: ser farmacológicos; física y químicamente inertes y estables; ser potentes, con actividad específica y producir efectos reversibles en la piel; compatibles con el fármaco y el resto de excipientes de la formulación; no debe producir irritación, ni ser sensibilizante o fototóxico; tener buenas características organolépticas. Estas sustancias químicas son: agua; dimetilsulfóxido (DMSO); urea; pirrolidinas, ampliamente utilizadas para preparar hidrogeles (Escobar, 2002); azone; SEPA; tensioactivos; terpenos; etanol; ácidos grasos.

2.- Métodos físicos:

- Sonoforesis. Cavitación (oscilación de pequeñas bolsas de aire) y fluidificación lipídica por un aumento de temperatura por aplicación de ultrasonidos, lo cual aumenta la energía cinética de las moléculas, dilata los puntos de entrada de los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas, y aumenta la circulación del área tratada. También las características mecánicas de las ondas sónicas aumentan la difusión de las moléculas, ya que las vibraciones cambian el potencial de reposo o provocan cambios en la permeabilidad de la membrana. Comercializado: Sono-Prep®.
- Iontoforesis. Aplicación de corriente eléctrica durante un período de tiempo corto provocando movimiento de iones a través de la membrana bajo el efecto del campo eléctrico creado. Es una técnica no invasiva que promueve el paso de fármacos ionizados. Los principales mecanismos de transporte mediante iontoforesis son: electrorrepulsión (electromigración), transporte de moléculas con carga; y electroósmosis (transporte de moléculas neutras).

Ya existen dispositivos aprobados por la FDA en el mercado farmacéutico, como son (Calatayud, 2013): Phoresor II (con pilocarpina y morfina); Zecuity (con sumatriptán).

La iontoforesis también puede utilizarse con fines diagnósticos o analíticos, porque por iontoforesis reversa la corriente aplicada se puede usar para extraer sustancias (neutras o cargadas, modificando parámetros como el pH del medio, la densidad de corriente aplicada y/o la fuerza iónica del medio) del interior del organismo, como en el caso del: Gluco-watch biographer®.

- Electroporación. Consiste en la creación de poros acuosos tras la exposición de voltajes elevados (30-100 V/cm) durante tiempos muy cortos (10 μ segundos-500 milisegundos). La conductancia eléctrica y permeabilidad se incrementan y, dependiendo de la magnitud y duración del pulso aplicado, el efecto es reversible o irreversible.

- Magnetoforesis.
- Ondas de presión.
- Irradiación de haz de electrones.

3.- Procedimientos mínimamente invasivos, cuyo objetivo es romper la estructura continua de la piel, aumentando el tránsito de principios activos, como: los dispositivos que bombardean la piel con partículas a alta velocidad; dispositivos que eliminan el estrato córneo y los que pasan a través del estrato córneo, como las microagujas, tal y como afirman ambos autores (Calatayud, 2013; Parhi, 2015). Estas microagujas son microproyecciones con agujas de 100 – 2000 μm que producen el paso directo a través del estrato córneo sin romper ni estimular nervios de tejidos profundos (sin dolor), creando microporos. Además, el fármaco (que pueden ser moléculas grandes, como: péptidos, proteínas y vacunas) puede estar incluido en la microaguja, fungiendo ésta como una matriz de liberación. En el mercado existe: Macroflux® patch.

En general, las propiedades que deben tener estos potenciadores de la penetración son: seguridad (no tóxicos, farmacológicamente inertes, no irritantes, no alergénicos) y rapidez en la dispersión para permitir la recuperación de la función barrera (Calatayud, 2013).

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica consiste en observar la evolución que se ha producido en los últimos cinco años (desde el año 2010 hasta la actualidad) en las principales estrategias de vectorización de fármacos a través de la piel. Se trata, por tanto, de estudiar la evolución de la Tecnología Farmacéutica en este campo en el intervalo de tiempo comprendido entre el año de comienzo de mis estudios de Grado en Farmacia y el año de finalización de los mismos; a través de una extensa revisión bibliográfica de los estudios publicados en este área, lo que nos lleva a actualizar el estado del tema a fecha de hoy.

Para la consecución de este objetivo general se establecen los siguientes objetivos específicos:

- Estudiar la fisiología de la piel; así como los mecanismos de absorción de fármacos a través de la misma, y las diferentes formas de promoverla.
- Conocer las moléculas y las estrategias más empleadas para la administración de fármacos a través de la piel a lo largo de estos últimos 5 años.
- Observar los recientes avances en la vectorización de fármacos a través de la piel.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente estudio, se ha realizado una revisión bibliográfica a través de la búsqueda en diversas bases de datos online, como son: **PubMed**, sistema de búsqueda desarrollado por el National Center for Biotechnology Information que permite acceder a los registros de MEDLINE y a revistas científicas especializadas en las ciencias de la vida y a libros; **S-cielo**, Scientific Electronic Library Online, cuya metodología es producto del proyecto cooperativo entre BIREME - the Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information, FAPESP - Fundación de Apoyo a la Investigación del Estado de Sao Paulo, CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico y editores brasileños de revistas científicas; **Google Académico**, buscador científico promovido por Google; **Science Direct-Elsevier**, gestor de acceso a revistas en formato electrónico; y por último, a través del consorcio al que está adherida la Universidad Complutense de Madrid.

Estrategia de trabajo. En primer lugar se ha hecho una búsqueda en Google Académico y S-cielo, principalmente, sin límite de fecha, tanto en inglés como en español y, empleando como criterios de búsqueda: skin, piel, absorción transdérmica, vías penetración cutánea.

Posteriormente, se han llevado a cabo revisiones sistemáticas de la literatura científica en PubMed y Science Direct de estudios y artículos científicos publicados entre 2010 y 2015. Esta búsqueda se ha realizado tanto en español como en inglés, y a través de varias palabras clave usadas como criterios de búsqueda, como: transdermal, transdermal delivery systems, transdermal therapeutic systems (TTS), transdermal patches, transdermal liposomes, iontophoresis, sonophoresis, patent, sistemas transdérmicos.

Análisis de datos. Tras la búsqueda inicial se localizaron una serie de estudios, aunque se excluyeron aquellos que no fueron relevantes para el objetivo de esta revisión. Para la selección se revisaron los abstracts, y en caso necesario los artículos completos, con la finalidad de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con el objetivo del trabajo. La información analizada se estructuró en base a una serie de criterios, que son: principio activo, estrategia de vectorización y si se trata de estudios *in vivo*, *in vitro* o *ex vivo*.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez evaluada la bibliografía consultada se obtuvieron los siguientes resultados:

	Principios activos	Referencias	Comentarios
<u>Hormonas</u>	Testosterona PARCHES	Kenny <i>et al.</i> 2010	Mayores niveles y cambios favorables en la composición corporal, modestos en la densidad mineral ósea axial y no sustanciales en funciones físicas.
	Testosterona GEL	Hadgraft <i>et al.</i> 2015	Los geles predominan entre formulaciones transdérmicas de testosterona (terapia sustitutiva).
	Testosterona NANOPARTÍCULAS	Santander-Ortega <i>et al.</i> 2010	Nanopartículas con derivados de almidón.
	Etinilestradiol y Levonorgestrel PARCHES	Archer <i>et al.</i> 2012	Dosis diaria con etinilestradiol AG 200-15, equivalente a 30 µg de combinación de anticonceptivos (35 µg de etinilestradiol), segura y tolerada.
	Desogestrel PARCHES	Sachdeva <i>et al.</i> 2013	Uso de una progestina alternativa como anticonceptivo transdérmico.
	Progesterona CREMAS	Wardhana <i>et al.</i> 2013	Regulación indirecta de la remodelación ósea. Y desarrollo y mantenimiento del cartílago.
<u>Opioides</u>	Buprenorfina PARCHES	Schutter <i>et al.</i> 2010	Método eficaz y seguro para el tratamiento del dolor crónico. Intervalo de aplicación (7 días) fácil: mejora el cumplimiento.
	Buprenorfina PARCHES	Isaac <i>et al.</i> 2012	Estrategias de liberación transdérmica, en enfermedades psiquiátricas.
	Fentanilo y Buprenorfina PARCHES	Apolone <i>et al.</i> 2012	La aplicación de la tendencia de puntuación ha ayudado a comprender mejor la eficacia real de los sistemas de administración transdérmica que son al menos equivalentes a los opioides por vía

			oral, e incluso más eficaces para la reducción de la intensidad del dolor.
	Buprenorfina PARCHES	Thiede <i>et al.</i> 2014	Parches (liberación sostenida): alternativas contra el dolor de larga duración.
	Buprenorfina PARCHES	Taghizadeh <i>et al.</i> 2015	Mejor método químico para aumentar la penetración: ácido levulínico. El 12% de los potenciadores presentan más eficacia.
	Fentanilo Matrix PARCHES	Zhu <i>et al.</i> 2011	Eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con dolor moderado a intenso del cáncer, y puede mejorar significativamente la calidad de vida.
	Fentanilo PARCHES	Kang <i>et al.</i> 2015	Eficacia de las dosis bajas en la administración transdérmica de fentanilo para pacientes con cáncer.
	Fentanilo PARCHES	Merivirta <i>et al.</i> 2015	Tratamiento del dolor postoperatorio después de cirugía de antepié: estudio aleatorio, placebo-control.
	Opioides PARCHES	Ravera <i>et al.</i> 2011	Cambio de opioides transdérmicos a liberación controlada de oxicodona: eficaz, mayor satisfacción y calidad de vida de los pacientes.
<u>Analgésicos</u>	Ibuprofeno GEL	Shumilov <i>et al.</i> 2010	Gel de ibuprofeno ethosomal. Podría investigarse más a fondo en los seres humanos por su efecto antipirético.
	Ibuprofeno HIDROGEL	Khan <i>et al.</i> 2011	Formulación <i>in vitro</i> , evaluación <i>ex vivo</i> . Contienen aceite de trementina como potenciador de la penetración.
	Ketoprofeno SONOFORESIS	Herwadkar <i>et al.</i> 2012	Sonoforesis de baja frecuencia (con parámetros optimizados de ultrasonido): eficaz para mejorar la administración tópica y transdérmica de ketoprofeno.
	Ibuprofeno PARCHES	Shi <i>et al.</i> 2013	Diseño y evaluación <i>in vitro</i> de parches transdérmicos a base de esteras de fibra

			electrospun (electrospinning o electrohilado) cargadas de ibuprofeno.
	Ibuprofeno MICROEMULSIÓN	Hu <i>et al.</i> 2014	Nueva microemulsión: útil para la absorción transdérmica de ibuprofeno.
	Diclofenaco PARCHES	Krishnan <i>et al.</i> 2015	La administración transdérmica parece ser comparable a la oral en el alivio del dolor post-extracción dental. Se necesitan más estudios para confirmar los resultados y la seguridad.
<u>Anestésicos</u>	Lidocaína MAGNETOFORESIS	Murthy <i>et al.</i> 2010	Biodisponibilidad dérmica con parche magnetoforético, en estudios <i>in vivo</i> (ratas): más alta comparada con un parche normal control.
	Clorhidrato Lidocaína LIPOSOMAS	Li <i>et al.</i> 2011	Estudios <i>in vitro/in vivo</i> mostraron: las cubiertas elásticas de Chitosan para liposomas mejoraban la penetración transdérmica del principio activo.
	Anestésicos IONTOFORESIS	Morriss <i>et al.</i> 2012	<u>Patente</u> . Puede incluir: lidocaína y un tampón de bicarbonato sódico. Lo libera al canal auditivo para anestesiar el tímpano.
	Propofol IONTOFORESIS	Juluri <i>et al.</i> 2013	Plausibilidad de la consecución de niveles terapéuticamente relevantes cuando se administra combinando iontoforesis y promotores químicos.
	Lidocaína MICROAGUJAS	Kochhar <i>et al.</i> 2013	La penetración <i>in vitro</i> demostró cantidad mayor de lidocaína que un parche comercial, y con un inicio más rápido de penetración.
	Benzocaína e indometacina MICROEMULSIÓN	El Maghraby <i>et al.</i> 2014	Potencial de la microemulsión en la liberación transdérmica simultánea de dos medicamentos.
	Péptidos antimicrobianos	Kim <i>et al.</i> 2010	Primer trabajo que estudia la mejora de la permeabilidad transdérmica por péptidos

<u>Antibióticos</u> <u>Y</u> <u>antifúngicos</u>	PARCHES		antimicrobianos.
	Itraconazol MICROEMULSIÓN	Chudasama <i>et al.</i> 2011	Microemulsión no irritante. Puede ser un vehículo prometedor para administración tópica de itraconazol.
	Ketorolaco trometamina NANOPARTÍCULA	Varshosaz <i>et al.</i> 2011	Nanopartículas lipídicas en geles para mejorar la liberación transdérmica.
	Rifampicina PARCHES	Fudin <i>et al.</i> 2012	La rifampicina reduce la absorción de morfina oral: un caso de selección transdérmica de buprenorfina basado en la farmacocinética de la morfina.
	Gentamicina MICROGEL	Nnamani <i>et al.</i> 2013	Micropartículas lipídicas sólidas usadas para encapsular fármacos hidrofílicos. Cargadas en 3 hidrogeles poliméricos de Poloxamer 407 y ácidos poliacrílicos.
	Fluconazol MICROEMULSIÓN	Oliveira <i>et al.</i> 2015	Tratamiento tópico de la leishmaniasis cutánea.
<u>Otros</u> <u>fármacos</u>	Rotigotina PARCHES	Canesi <i>et al.</i> 2010	Tratamiento eficaz y bien tolerado en pacientes con Parkinson avanzado.
	Rotigotina PARCHES	Isaac <i>et al.</i> 2012	Indicados en enfermedades psiquiátricas.
	Rotigotina PARCHES	LeWitt <i>et al.</i> 2013	Adyuvante de rotigotina: eficaz, con una seguridad y perfil de tolerabilidad aceptable en pacientes con Parkinson avanzado, para un máximo de 6 años.
	Rotigotina PARCHES	Woitalla <i>et al.</i> 2015	El cambio de fármacos orales a parches de rotigotina podría mejorar los síntomas gastrointestinales entre pacientes con Parkinson. Son necesarios estudios adicionales.

<u>Otros fármacos</u>	Rotigotina IONTOFORESIS	Kalaria, 2012	Los resultados del proyecto demostraron que mediante la iontoforesis se podían administrar fármacos contra la enfermedad de Alzheimer y Parkinson.
	Rivastigmina PARCHES	Farlow <i>et al.</i> 2011	Mayores efectos del tratamiento con parches de rivastigmina.
	Rivastigmina PARCHES	Sadowsky <i>et al.</i> 2010	Los comprimidos de donepezilo pueden cambiarse por parches transdérmicos de rivastigmina sin deterioro significativo en comportamiento y funcionamiento global.
	Nitroglicerina PARCHES	Kutun <i>et al.</i> 2010	La nitroglicerina tópica reduce las complicaciones de la aleta después de la cirugía de mama.
	Oxibutina PARCHES	Schröder <i>et al.</i> 2010	Nuevas estrategias para el tratamiento de la vejiga hiperactiva en los niños.
	Oxibutina PARCHES	Khire <i>et al.</i> 2014	Bioequivalencia, biodisponibilidad y correlación <i>in vitro-in vivo</i> de parches transdérmicos de oxibutina en conejos.
	Nicotina PARCHES	Schnoll <i>et al.</i> 2012	Tratamientos extendidos (24 semanas) aumentan la adherencia al tratamiento, y se reduce el peso ganado (típico entre los fumadores que pueden tener abstinencia por el uso del tabaco).
	Nicotina PARCHES	Gale, 2014	<u>Patente</u> . Parche transparente con índice de opacidad menor de 48,6%.
	Domperidona PARCHES	Prabhu <i>et al.</i> 2011	Extiende la liberación durante muchas horas. Mejor biodisponibilidad, y evita efecto de primer paso.
	Clonidina PARCHES	Cilingiroğlu <i>et al.</i> 2011	Asociación de la disección espontánea de la arteria coronaria derecha con parches transdérmicos de clonidina.
	Alprazolam	Soler <i>et al.</i>	Parches que presentan propiedades

	PARCHES	2012	adhesivas adecuadas. Y también, con capacidad para predecir los niveles plasmáticos terapéuticos sostenidos.
--	---------	------	--

La clasificación anterior es una selección de las moléculas más usadas. Pero hay otras de las que también se han hecho estudios para administración transdérmica, como son:

- Parches: teriparatida, ligustrazine, venlafaxina, metilfenidato, selegilina, fluoxetina, granisetron.
- Iontoforesis: metrotrexato, verapamilo y dexametasona, sumatriptán, gemcitabina.
- Encapsulación de fármacos: cafeína, citrato de sildenafil, melatonina, papaína, sertralina, clorhidrato de ropinirol.
- Otros métodos físicos: silicato de magnesio (microcorrientes de resonancia).
- Geles y emulsiones: cryptotanshinone, fluorouracilo, imipramina y doxepina, iones yoduro, plaquetas, cianocobalamina, doxazosina y finasterida, insulina, 4-hidroxitamoxifeno.
- Microagujas: hormona del crecimiento, moléculas bajo peso molecular, hierro-dextrano, insulina.

Otros métodos que mejoran la liberación de fármacos por vía percutánea.

Existen también otros mecanismos, no tan empleados como los mencionados anteriormente, pero sobre los cuales también se han hecho estudios, como son los siguientes casos:

- **Microdermoabrasión.** Un estudio de diversos autores (Andrews *et al.* 2013) concluye que la epidermis ofrece una barrera de permeabilidad significativa que se convierte en limitante de la velocidad tras la retirada del estrato córneo. Este estudio se realizó con sulforrodamina, y albúmina de suero bovino, insulina, la vacuna antigripal inactivada; tanto *in vivo*, como *in vitro*.
- **Láser.** Se usa controladamente en la electroporación para incrementar la liberación transdérmica de prednisona (Yu *et al.* 2010); o como en el estudio de otros autores (de Souza *et al.* 2013) en el que se usa el láser en el tratamiento de lesión de médula espinal en ratas con monosialogangliósido transdérmico.
- **Apósitos adhesivos medicamentosos.** En este caso, sólo se ha encontrado un estudio que apoya el uso del Betesil® inmediatamente después de procedimientos cosméticos faciales con el fin de controlar con seguridad la inflamación, el edema y la inflamación (Iannitti *et al.* 2013).
- **Dispersiones sólidas.** Existe un estudio de artemisina que señala que las dispersiones sólidas de esta molécula de escasa solubilidad aumentan su liberación transdérmica (Shahzad *et al.* 2013).
- **Proniosomas** (fosfolípidos tensioactivos), de los cuales existen diversos estudios, como en el caso de unos hidrogeles de meloxicam de 8 horas de liberación sostenida preparados con proniosomas

de poloxámeros, que pueden ser útiles para el tratamiento tópico de las enfermedades articulares (pero que deberían ser probado con estudios *in vivo*) (Algin Yapar *et al.* 2014).

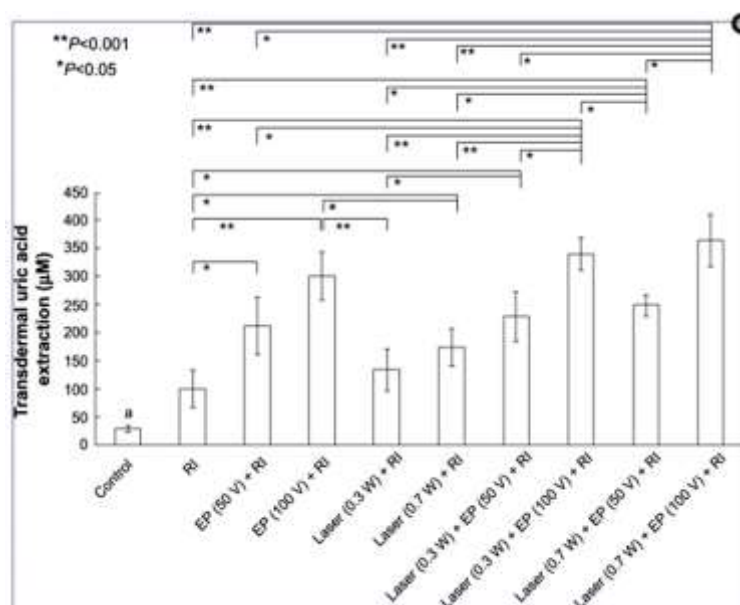
▪ **Pouch drug delivery systems (PDDS).** Se ha diseñado e investigado un nuevo transportador para la liberación dérmica y transdérmica de fármacos. Este sistema está compuesto de altas concentraciones de etanol (> 60%), fosfolípidos, polímeros y agua; y forma una estructura con forma de matriz, con una aplicación no oclusiva sobre la piel. Este transportador se vio que no era irritante en pruebas llevadas a cabo en modelos de piel (EpiDermTM) (Zailer *et al.* 2014).

Combinación de diferentes estrategias

Diferentes estudios demuestran la eficacia de la asociación de varios métodos para administrar fármacos, como en el caso de la combinación de **nanopartículas PLGA e iontoforesis** en estudios *in vivo* para la liberación de indometacina (Tomoda *et al.* 2012).

En otra revisión se indica cómo la combinación de **microagujas y ultrasonidos** es un método prometedor en la liberación transdérmica de fármacos para el futuro (Han *et al.* 2015).

Además, también se ha observado cómo estas asociaciones de diferentes técnicas, como son la combinación de las **fuerzas físicas del láser, la electroporación y la iontoforesis inversa**, se han empleado para la determinación transdérmica no invasiva de los niveles de ácido úrico en sangre (Ching *et al.* 2014). A continuación, aparece un gráfico de los estudios *in vitro* que se realizaron en esta investigación:



In vitro studies.

Statistically significant differences (* $P<0.05$ and ** $P<0.001$) were found.

Data are expressed as the mean and standard deviation (n=3).

Note: ^aUric acid extraction in the control group was found to be significantly ($P<0.05$) lower than in all other groups.

Abbreviations: EP, electroporation; RI, reverse iontophoresis.

CONCLUSIONES

De la revisión bibliográfica realizada se concluye que:

- La piel puede ser una buena vía alternativa de administración de fármacos. Esta vía transdérmica está influenciada por varias características y parámetros de la piel y de los principios activos que se desean administrar a través de ella, muchos de los cuales se siguen aún hoy estudiando para seguir aumentando la efectividad de la absorción de ciertas moléculas.
- Destacan los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STT), que son sistemas de liberación sostenida cuyo objetivo es suministrar el fármaco a la velocidad necesaria programada y para un determinado período de tiempo, para mantener una concentración plasmática constante y conseguir así una acción sistémica o específica en un órgano determinado. La mejora en estos sistemas se ha ido incrementando a lo largo de la historia, mostrando una gran evolución especialmente en estos últimos cinco años. Concretamente, los sistemas de vectorización transdérmica más usados (ordenados por orden de mayor a menor número de estudios realizados) en estos últimos años son: parches transdérmicos; microemulsiones, microgeles, geles y cremas; encapsulación de fármacos; microagujas; iontoforesis; y otros métodos físicos (sonoforesis, magnetoforesis...). También existen diversas asociaciones de estos métodos para mejorar aún más esta administración transdérmica.
- La mayoría de los estudios revisados son estudios *in vitro*.
- Los principales principios activos empleados por vía transdérmica son: rotigotina (antiparkinsoniano), ibuprofeno (analgésico), buprenorfina (opioide potente), fentanilo (opioide potente), lidocaína (anestésico local), testosterona (contra la disfunción eréctil y la deficiencia hormonal), nicotina (tratamiento para dejar de fumar), oxibutina (para la vejiga hiperactiva), rivastigmina (tratamiento de Alzheimer). Pero además, también existen otras moléculas, de las que se han visto menos estudios, para este tipo de administración, como son: alprazolam (ansiolítico), etinilestradiol/levonorgestrel (anticonceptivo), antibióticos (gentamicina y rifampicina) y antifúngicos (fluconazol, itraconazol), nitroglicerina (tratamiento de la angina de pecho), metilfenidato (contra la hiperactividad y el déficit de atención), selegilina (antidepresivo), insulinas (tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo I), domperidona (alivio sintomático de náuseas y vómitos).
- Los grandes avances que ha realizado la Tecnología Farmacéutica para ir reduciendo las limitaciones de estos sistemas, llevan a concluir que la administración transdérmica de fármacos es una buena vía (alternativa, principalmente, a la vía oral) y de fácil uso para el paciente, con todas las ventajas anteriormente citadas que ello conlleva.

BIBLIOGRAFÍA

- Alexander, A. *et al.* 2012. Approaches for breaking the barriers of drugs permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release* 164 (1): 26-40.
- Algin Yapar, E. *et al.* 2014. Transdermal Delivery of Meloxicam Proniosomes from Hydrogels. *Lat Am J Pharm* 33 (3): 476-482.
- Andrews, SN *et al.* 2013. Transdermal delivery of molecules is limited by full epidermis, not just stratum corneum. *Pharm Res* 30 (4): 1099-1109.
- Apolone, G. *et al.* 2012. Evaluation of the comparative analgesic effectiveness of transdermal and oral opioids cancer patients: a propensity score analysis. *Eur J Pain* 16 (2): 229-238.
- Archer, DF. *et al.* 2012. Ethinyl estradiol and levonorgestrel pharmacokinetics with a low-dose transdermal contraceptive delivery system, AG200-15: a randomized controlled trial. *Contraception* 85 (6): 595-601.
- Ariza Osorio, A. M. 2004. Sistemas transdérmicos: Influencia del tipo de membrana en la transferencia del ácido salicílico a través de la piel. Tesis doctoral, dirigida por Amalia M^a Rodríguez Bayón. Universidad Complutense de Madrid.
- Calatayud Pascual, M. A. 2013. Estudio de la absorción transdérmica de fármacos para la migraña. Tesis doctoral, dirigida por Dña. Alicia Cristina López Castellano y Dña. Virginia Merino Sanjuán. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Cardenal Herrera.
- Canesi, M. *et al.* 2010. Night-time use of rotigotine in advanced Parkinson's disease. *Funct Neurol* 25 (4): 201-204.
- Ching, CT. *et al.* 2014. A new approach for noninvasive transdermal determination of blood uric acid levels. *Int J Nanomedicine* 9: 3069-3076.
- Chudasama, A. *et al.* 2011. Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of itraconazole. *J Adv Pharm Technol Res* 2 (1): 30-38.
- Cilingiroglu, M. *et al.* 2011. Spontaneous right coronary artery dissection possibly associated with clonidine transdermal patch. *Turk Kardiyol Dern Ars* 39 (3): 224-227.
- de Souza, F. *et al.* 2013. Transdermal monosialoganglioside with laser in the treatment of spinal cord lesion in rats. *Acta Ortop Bras* 21 (82): 87-91.
- El Maghraby, GM. *et al.* 2014. Microemulsion for simultaneous transdermal delivery of benzocaine and indomethacin: in vitro and in vivo evaluation. *Drug Dev Ind Pharm* 40 (12): 1637-1644.
- Escobar S. y col. 2002. Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Revista Iberoamericana Polímeros*, Volumen 3 (3): 1-25.
- Farlow, MR. *et al.* 2011. Rivastigmine transdermal patch and capsule in Alzheimer's disease: influence of disease stage on response to therapy. *Int J Geriatr Psychiatry* 26 (12): 1236-1243.
- Fernández Arévalo, M. 2008. Sistemas transdérmicos. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.
- Fudin, J. *et al.* 2012. Rifampin reduces oral morphine absorption: a case of transdermal buprenorphine selection based on morphine pharmacokinetics. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 26 (4): 362-367.
- Gale, Robert M. Transparent transdermal nicotine delivery devices. U.S. Patent Application 14/192,811, 27 Feb. 2014.
- Ganem Rondero, A. 2011. ¿Qué sabe usted acerca de la vía de administración transdérmica? *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. Num. Enero-Marzo, pp. 65-68.
- Hadgraft, J. *et al.* 2015. Transdermal delivery of testosterone. *Eur J Pharm Biopharm* 92: 42-48.
- Han, T. *et al.* 2015. Potencial of combines ultrasound and microneedles for enhanced transdermal drug permeation: a review. *Eur J Pharm Biopharm* 89: 312-328.
- Herwadkar, A. *et al.* 2012. Low frequency sonophoresis mediated transdermal and intradermal delivery of ketoprofen. *Int J Pharm* 423 (2): 289-296.
- Hu, L. *et al.* 2014. Enhancement of transdermal delivery of ibuprofen using microemulsion vehicle. *Iran J Basic Med Sci* 17 (10): 760-766.
- Iannitti, T. *et al.* 2013. Corticosteroid transdermal delivery to target swelling, edema and inflammation following facial rejuvenation procedures. *Drug Des Devel Ther* 7: 1035-1041.

- Irache, J. M. Fórmulas farmacéuticas destinadas a la vía percutánea. *Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Navarra*.
- Isaac, M. *et al.* 2012. Transdermal patches: the emerging mode of drug delivery system in psychiatry. *Ther Adv Psychopharmacol* 2 (6): 255-263.
- Juluri, A. *et al.* 2013. Transdermal iontophoretic delivery of propofol: a general anaesthetic in the form of its phosphate salt. *J Pharm Sci* 2013.
- Kalaria, Dhaval. Transdermal iontophoresis for the controlled delivery of therapeutic agents to treat neurodegenerative diseases. 2012. Tesis doctoral. University of Geneva.
- Kang, JH. *et al.* 2015. The efficacy of low-dose transdermal fentanyl in opioid-naive cancer patients with moderate-to-severe pain. *Korean J Intern Med* 30 (1): 88-95.
- Kenneth A. Walters. 2006. Drug delivery: Topical and transdermal routes. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition*. Pages: 1311-1325.
- Kenny, AM. *et al.* 2010. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels, low bone mass, and physical frailty. *J Am Geriatr Soc* 58 (6): 1134-1143.
- Khan, NR. *et al.* 2011. Formulation, and physical, in vitro and ex vivo evaluation of transdermal ibuprofen hydrogels containing turpentine oil as penetration enhancer. *Pharmazie* 66 (11): 849-852.
- Khire, A. *et al.* 2014. Bioavailability, bioequivalence, and in vitro-in vivo correlation of oxybutynin transdermal patch in rabbits. *Drug Deliv Transl Res* 4 (2): 105-115.
- Kim, YC. *et al.* 2010. Transdermal delivery enhanced by antimicrobial peptides. *J Biomed Nanotechnol* 6 (5): 612-620.
- Kochhar, JS. *et al.* 2013. Microneedle integrated transdermal patch for fast onset and sustained delivery of lidocaine. *Mol Pharm* 10 (11): 4272-4280.
- Krishnan, S. *et al.* 2015. Transdermal diclofenac patches for control of post-extraction pain. Pilot randomized controlled double-blind study. *Oral Maxillofac Surg* 19 (1): 5-12.
- Kutun, S. *et al.* 2010. Is transdermal nitroglycerin application effective in preventing and healing flap ischaemia after modified radical mastectomy? *S Afr J Surg* 48 (4): 119-121.
- Lee, A. J. *et al.* 1997. Percutaneous absorption: a multiple pathway model. *Journal of Controlled Release*, 45, 141-151.
- LeWitt, PA. *et al.* 2013. Rotigotine transdermal system for long-term treatment of patients with advanced Parkinson's disease: results of two open-label extension studies, CLEOPATRA-PD AND PREFER. *J Neural Transm* 120 (7): 1069-1081.
- Li, L. *et al.* 2011. Penetration enhancement of lidocaine hydrochlorid by a novel chitosan coated elastic liposome for transdermal drug delivery. *J Biomed Nanotechnol* 7 (5): 704-713.
- Merivirta, R. *et al.* 2015. Postoperative pain management with transdermal fentanyl after forefoot surgery: a randomized, placebo-controlled study. *J Pain Res* 8: 39-45.
- Morriss, John; Liu, Greg; Hames, Kate. Iontophoresis Methods. U.S. Patent Application 13/467,851, 9 Mayo 2012.
- MR Prausnitz. *et al.* 2012. Barrera de la piel y del transdérmica. Drug Delivery, Dermatología, 3 ed.; J Bologna, J Jorizzo, J Schaffer, Eds. Ciencias de la Salud de Elsevier.
- Murthy, SN. *et al.* 2010. Magnetophoresis for enhancing transdermal drug delivery: Mechanistic studies and patch design. *J Control Release* 148 (2): 197-203.
- Nnamani, PO. *et al.* 2013. Transdermal microgels of gentamicin. *Eur J Pharm Biopharm* 84 (2): 345-354.
- Oliveira, MB. *et al.* 2015. Development, characterization, and in vitro biological performance of fluconazole-loaded microemulsions for the topical treatment of cutaneous leishmaniasis. *Biomed Res Int* 2015: 396894.
- Parhi, R. *et al.* 2015. Physical means of stratum corneum barrier manipulation to enhance transdermal drug delivery. *Current Drug Delivery*. 12 (2): 122-138.
- Prabhu, P. *et al.* 2011. Formulation development and investigation of domperidone transdermal patches. *Int J Pharm Investig* 1 (4): 240-246.

- Prof. Dr. Allevato, M. 2007. Sistemas terapéuticos transdérmicos. *Act. Terap. Dermatol*; 30:154.
- Ravera, E. *et al.* 2011. Controlled-release oxycodone tablets after transdermal-based opioid therapy in patients with cancer and non-cancer pain. *Aging Clin Exp Res* 23 (5-6): 328-323.
- Roberts, M. S. *et al.* 1978. Effects of repeated skin application on percutaneous absorption of salicylic acid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 67, 1685.
- Sachdeva, V. *et al.* 2013. Formulation and optimization of desogestrel transdermal contraceptive patch using crystallization studies. *Int J Pharm* 441 (1-2): 9-18.
- Sadowsky, CH. *et al.* 2010. Switching from oral donepezil to rivastigmine transdermal patch in Alzheimer's disease: 20-week extension phase results. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 12 (5).
- Santander-Ortega, MJ. *et al.* 2010. Nanoparticles made from novel starch derivatives for transdermal drug delivery. *J Control Release* 141 (1): 85-92.
- Schäfer, M. *et al.* 2011. The cornified envelope: a first line of defense against reactive oxygen species. *J. Invest. Dermatol.* ; 131 (7): 1409-1411.
- Schnoll, RA. *et al.* 2012. Extended duration therapy with transdermal nicotine may attenuate weight gain following smoking cessation. *Addict Behav* 37 (4): 565-568.
- Schröder, A. *et al.* 2010. New strategies for medical management of overactive bladder in children. *Curr Opin Urol* 20 (4): 313-317.
- Schutter, U. *et al.* 2010. The transdermal 7-day buprenorphine patch -an effective and safe treatment option, if tramadol or tilidate/naloxone is insufficient. Results of a non-interventional study. *MMW Fortschr Med* 1; 152 Suppl 2: 62-69.
- Shahzard, Y. *et al.* 2013. Development of solid dispersion of artemisin for transdermal delivery. *Int J Pharm* 457 (1): 197-205.
- Shi, Y. *et al.* 2013. Design and in vitro evaluation of transdermal patches based on ibuprofen-loaded electrospun fiber mats. *J Mater Sci Mater Med* 24 (2): 333-341.
- Shumilov, M. *et al.* 2010. Ibuprofen transdermal ethosomal gel: characterization and efficiency in animal models. *J Biomed Nanotechnol* 6 (5): 569-576.
- Soler, L. *et al.* 2012. Transdermal delivery of alprazolam from a monolithic patch: formulation based on in vitro characterization. *Drug Dev Ind Pharm* 38 (10): 1171-1178.
- Taghizadeh, SM. *et al.* 2015. A statistical experimental design approach to evaluate the influence of various penetration enhancers on transdermal drug delivery of buprenorphine. *J Adv Res* 6(2):155-162.
- Thiede, AJ. *et al.* 2014. Pharmacokinetics of sustained-release and transdermal buprenorphine in Göttingen minipigs (*Sus scrofa domestica*). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 53 (6): 692-699.
- Tomoda, K. *et al.* 2012. Enhanced transdermal delivery of indomethacin using combination of PLGA nanoparticles and iontophoresis in vivo. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 1; 92: 50-54.
- Varshosaz, J. *et al.* 2011. Lipid nanocapsule-based gels for enhancement of transdermal delivery of ketorolac tromethamine. *J Drug Deliv* 2011: 571272.
- Villarino, N. *et al.* 2006. Transdermal drug delivery: a new frontier in the administration of therapeutic drugs to veterinary species. *Vet J*. 172 (2): 200-201.
- Wardhana *et al.* 2013. Transdermal bio-identical progesterone cream as hormonal treatment for osteoarthritis. *Acta Med Indones* 45 (3): 224-232.
- Woitalla, D. *et al.* 2015. Reduction of gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease after a switch from oral therapy to rotigotine transdermal patch: a non-interventional prospective multicenter trial. *Parkinsonism Relat Disord* 21 (3): 199-204.
- Yu, J. *et al.* 2010. Using controlled laser-microporation to increase transdermal delivery of prednisone. *J Control Release* 148 (1): e71-73.
- Zailer, J. *et al.* 2014. Pouch drug delivery systems for dermal and transdermal administration. *Drug Deliv Transl Res* 4 (5-6): 416-428.
- Zhu, YL. *et al.* 2011. Multicenter clinical study for evaluation of efficacy and safety of transdermal fentanyl matrix patch in treatment of moderate to severe cancer pain in 474 Chinese cancer patients. *Chin J Cancer Res* 23 (4): 317-322.